

A "SEBÉSZI"- ÉS KÉMIAI VAGOTÓMIA HATÁSAINAK
ÖSSZEHASONLÍTÓ ÁLLATKÍSÉRLETES VIZSGÁLATA
A GASZTROINTESZTINÁLIS NYÁLKAHÁRTYA
VÉDELMEÉRE ÉS INDOMETACIN-OKOZTA
KÁROSODÁSÁRA

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Dr. Karádi Oszkár

Pécsi Orvostudományi Egyetem
Pécs
1998

A "SEBÉSZI"- ÉS "KÉMIAI" VAGOTÓMIA HATÁSAINAK
ÖSSZEHASONLÍTÓ ÁLLATKÍSÉRLETES VIZSGÁLATA A
GASZTROINTESZTINÁLIS NYÁLKAHÁRTYA VÉDELME ÉS
AZ INDOMETACIN-OKOZTA KÁROSODÁSÁRA

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Dr. Karádi Oszkár

Programvezető: Prof.dr. Fischer Emil
(POTE, Farmakológiai és
Farmakoterápiás Intézet)

Alprogramvezető: Prof.dr. Mózsik Gyula
(POTE, I.sz. Belklinika)

Tutor: Prof.dr. Mózsik Gyula
(POTE, I.sz. Belklinika)

Pécsi Orvostudományi Egyetem

Pécs

1998

1. BEVEZETŐ

A gyomor és a patkóbél fekélybetegsége a felnőtt lakosság 7-10 %-át érinti élete folyamán. E betegségcsoport hátterében szereplő egyik gyakori etiológiai tényező a nemszteroid-gyulladáscsökkentő gyógyszerek szedése, amelyek prominens képviselője az indometacin (IND). Ez a vegyületcsoport a gyomorban, a vékonybélben és a vastagbélben egyaránt képes nyálkahártyafekélyeket előidézni.

Az agresszív anyagok ulcerogén hatásának kivédésében a GI mukóza saját védekezőmechanizmusai döntő szerepet játszanak. A trunkális "sebészi" vagotómia a nyálkahártya endogén protektív mechanizmusainak károsításán keresztül fokozza az ulcerogén vegyületek nyálkahártyakárosodásító hatását a gyomorban.

Az ún. "citoprotektív" exogén vegyületek (pl. a kis dózisu atropin) képesek kivédeni az ulcerogén anyagok nyálkahártyakárosító hatását a gyomorban az agresszív oldal (HCl, pepszin-termelés) befolyásolása nélkül. A "sebészi" vagotómia akut szakában azonban a citoprotektív anyagok hatástalanok az ulcerogén vegyületek gyomornyálkahártyakárosító hatásával szemben.

A kísérletes eredmények igazolják, hogy a n. vagus rostjainak fontos szerepe van a nyálkahártya endogén védekező-képességének megfelelő működésében és az exogén citoprotektív anyagok nyálkahártyavédő hatásának kifejlődésében a gyomorban. Az ideg rostjai azonban a gyomor mellett beidegzik a hasüregben a teljes vékonybelet és a vastagbél proximális szakaszát is.

2. A VIZSGÁLATOK CÉLKITŰZÉSEI

Az értekezés célja a n. vagus szerepének tisztázása a teljes GI rendszer nyálkahártyájának endogén védekezőképességében és az exogén citoprotektív anyagok hatásmechanizmusában az alábbi vizsgálatok eredményeinek elemzésével:

1. Vizsgáltuk az IND nyálkahártyakárosító- és az érpermeabilitásra kifejtett hatását a teljes GI rendszerben: a gyomorban, a vékonybélben és a vastagbélben;

2. Elemeztük és összehasonlítottuk a "sebészi" vagotómia hatását az IND-okozta GI nyálkahártyafekélyekre és az érpermeabilitás változására a műtétet követő akut (24 óra)- és krónikus szakban (14 nap);

3. Tanulmányoztuk az atropin dózisfüggő protektív hatását az IND-okozta GI nyálkahártyafekélyekre és az érpermeabilitás változására;

4. Összehasonlítottuk a citoprotektív dózisú atropin védő hatását az IND-okozta GI nyálkahártyafekélyekre és -érpermeabilitásváltozásra a "sebészi" vagotómiát követő akut (24 óra)- és krónikus szakban (14 nap).

3. MÓDSZEREK ÉS ANYAGOK

3.1. A kísérleti állatok

A kísérleteket 180-210 g súlyú, hím és nőstény, Sprague-Dawley törzsű patkányokon végeztük. Az állatok az IND adását megelőzően 24 óráig, majd azt követően újabb 24 óráig, azaz leölésükig éheztek, de vízfogyasztásukat nem korlátoztuk. Minden csoport 12 állatot tartalmazott.

3.2. A gasztrointesztinális nyálkahártyakárosodás

A nyálkahártyafekélyeket 20 mg/kg dózisú IND egyszeri szubkután (s.c.) adásával váltottuk ki. Oldószerként 0.5 ml térfogatú 5%-os NaHCO_3 oldatot alkalmaztunk. A kontroll csoport ugyanakkor azonos mennyiségű oldószert kapott s.c. injekcióban.

Az IND adását követően 24 óra múlva a gyomorban, illetve a vékony- és vastagbél 3-3 egyenlő szakaszában talált nyálkahártyafekélyek számát lejegyeztük és szemikvantitatív skála alapján értékeltük a fekélyek nagyságát. A fekélysúlyosságot a fekélyszám és fekélynagyság szorzatainak összegéből számoltuk.

3.3. A gasztrointesztinális érendothelkárosodás

Az agresszív anyagok-okozta GI nyálkahártyakárosodás kialakulásában a makroszkópos léziók megjelenését megelőzi a érendothelkárosodás, amely következtében fokozódik a károsodott területek kapillárisainak permeabilitása. Az érpermeabilitás változásának vizsgálatára az állatoknak leölésük előtt 15 perccel 1 mg/100 g dózisú 0.4%-os Evans-kék oldatot adtunk intravénásan (i.v.). A festék koncentrációját a nyálkahártyakaparáékban extrahálást követően fotometriás úton mértük a gyomorban, illetve a 3-3 egyenlő részre osztott vékony- és vastagbélben. A mért koncentrációváltozás arányos az érpermeabilitás változásával.

3.4. A "sebészi" vagotómia

Laparotómiát követően a rekesz alatt a nyelőcső körül roncsoltuk el a n. vagus rostjait. A kontroll csoportokban csak laparotómiát végeztünk. A trunkális "sebészi" vagotómia hatását a műtétet követően két időpontban vizsgálatuk:

Akut sebészi vagotómia (ASV) esetén 24 órával-, krónikus sebészi vagotómia (KSV) esetén 14 nappal a beavatkozás után végeztük a kísérleteket.

3.5. A "kémiai" vagotómia

A vizsgálatokban atropin-szulfát 3 dózisának oldatát alkalmaztuk 0.5 ml térfogatú intraperitoneális (i.p.) injekcióban: 0.1 mg/kg: ún. "citoprotektív" kis dózis, amely nincs hatással a gyomorsavtermelésre, illetve 0.5 és 1.0 mg/kg: ún. "antiszekretoros" dózis, amely csökkenti a sósavtermelést. Az atropin minden dózisát 5 óránként ismételtük a folyamatos antikolinerg hatás érdekében. A kontroll csoportok azonos módon oldószert kaptak. A beavatkozás paraszimpatolitikus-antimuszkarinerg hatása miatt a "kémiai" vagotómia nevet kapta.

4. AZ ÉRTEKEZÉSBEN LEÍRT ÚJ EREDMÉNYEK ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

1. A gyomorban, a vékonybél proximális, középső és disztális harmadában, valamint a vastagbél proximális harmadában az ASV-t és a KSV-t követően egyaránt növedett az IND-okozta nyálkahártyafekélyek száma, -súlyossága és a nyálkahártya érpermeabilitásfokozódása, azonban ez a növekedés a gyomorban és a vékonybélben kisebb volt a műtét krónikus szakaszában, mint az akut fázisban:

A n. vagus intaktsága fontos szerepet játszik a GI rendszer általa beidegzett területein a nyálkahártya saját endogén védekezőképességének megfelelő működésében és az érendothel épségének megőrzésében az IND agresszív hatásával szemben.

2. A gyomorban, a vékonybél proximális, középső és disztális harmadában és a vastagbél proximális harmadában az atropin "citoprotektív" és "antiszekretoros" dózisa szignifikánsan és dóziszfüggően csökkentette az IND-okozta nyálkahártyafekélyek számát, -súlyosságát és az érpermeabilitásfokozódást:

Az atropin az agresszív tényezők befolyásolása nélkül véd az IND nyálkahártya- és érendothelkárosító hatásával szemben, azaz citoprotektív hatású a GI rendszer n. vagus által beidegzett területekein.

3. Szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette az atropin nagy dózisa (0.5 és 1.0 mg/kg) a nyálkahártya IND-okozta érpermeabilitásfokozódását mint a nyálkahártyafekélyek számát és -súlyosságát a gyomorban, a vékonybélben és a vastagbél proximális harmadában:

Az atropin citoprotektív hatásának jelentős mechanizmusa az érendothelkárosodás és érpermeabilitásfokozódás csökkentése az IND agresszív hatásával szemben a GI rendszer n. vagus által beidegzett területein.

4. ASV után nem változott az IND-okozta nyálkahártyafekélyek száma, -súlyossága és az érpermeabilitásfokozódás a kis dózisú atropin-kezelés hatására a teljes GI rendszerben, míg KSV-t követően a gyomorban és a vékonybél proximális, középső és disztális harmadában szignifikánsan csökkent az IND-okozta fekélyek száma, -súlyossága és a megnövekedett érpermeabilitás a "citoprotektív" dózisú atropin-kezelés után.

A gyomorban, a teljes vékonybélben és a vastagbél proximális szakaszában szignifikáns volt a különbség a nyálkahártyafekélyek számában, -súlyosságában és az érpermeabilitásban a KSV után, mint az ASV-t követően a "citoprotektív" dózisú atropinnal kezelt állatokban:

A kis dózisú atropin protektív hatása az IND-okozta nyálkahártyafekélyek és -érendothelkárosodás kialakulásával szemben megszűnik a "sebészi" vagotómia akut szakában, de ismét érvényesül a "sebészi" vagotómia krónikus szakában a gyomorban, a vékonybélben és a vastagbélben, azonban az ép beidegzéshez képest jelentősen gyengébb mértékben. A n. vagus épségének jelentős szerepe van a GI rendszer általa beidegzett területein a "citoprotektív" dózisú atropin nyálkahártya- és érendothelvédő működésében az IND ulcerogén hatásával szemben. Az atropin citoprotektív hatásának érvényesülése jelentősen függ a n. vagus épségétől, de az idegtől független mechanizmusok is szerepet játszanak benne.

Összefoglalva: Igazoltuk, hogy a kis dózisú atropin citoprotektív hatása IND-al szemben a GI rendszer n. vagus által beidegzett területein érvényesül.

A GI rendszerben a n. vagus épségének jelentős szerepe van az ideg által innervált területeken a nyálkahártya saját védekezőképességének megfelelő működésében és az exogén citoprotektív anyagok védő hatásának kifejlődésében ulcerogén anyagokkal szemben.

5. AZ ÉRTEKEZÉS TÉMAKÖRÉBEN MEGJELENT PUBLIKÁCIÓK

FOLYÓIRATBAN MEGJELENT ELŐADÁSKIVONATOK

1. Bódis, B., M. Balaskó, Zs. Csontos, O. Karádi, Á. Király, T. Jávör, Gy. Mózsik: Changes of gastric mucosal prostaglandin contents in intact and vagotomized rats, without and with beta-carotene treatment. Dig. Dis. Sci. 35:1015, 1990
2. Király, Á., M. Balaskó, B. Bódis, Zs. Csontos, O. Karádi, G. Sütő, Á. Vincze, T. Jávör, Gy. Mózsik: Acute surgical vagotomy cause an increased vascular permeability to chemicals in the rat stomach. Dig. Dis. Sci. 35:1019, 1990
3. Balaskó, M., B. Bódis, Zs. Csontos, O. Karádi, Á. Király, G. Sütő, Á. Vincze, T. Jávör, Gy. Mózsik: Vagus and gastrointestinal defence in rats treated with indomethacin. Dig. Dis. Sci. 30:1015, 1990
4. Karádi, O., B. Bódis, Á. Király, G. Sütő, Á. Vincze, Gy. Mózsik: Effect of acute surgical vagotomy on the indomethacin-induced colon mucosal damage in rats. Exp. Clin. Gastroenterol. 3:240-241, 1993
5. Mózsik, Gy., O.M.E. Abdel-Salam, B. Bódis, Á. Király, O. Karádi, L. Nagy, G. Sütő, J. Szolcsányi, Á. Vincze: Correlations between the vagal nerve, vascular permeability and gastric mucosal cAMP in rats treated with HCl, ethanol, acidified aspirin and indomethacin. Exp. Clin. Gastroenterol. 3:235-236, 1993
6. Karádi, O., B. Bódis, Abdel-Salam O.M.E., Gy. Mózsik: Effect of the acute "chemical"- and "surgical" vagotomy on the development of indomethacin-induced gastrointestinal mucosal damage and mucosal permeability. Z. Gastroenterol. 32:290-291, 1994
7. Bódis, B., P. Csere, O. Karádi, L. Nagy, Gy. Mózsik: Effect of ethanol, indomethacin and their combination on isolated gastric mucosal cells from the rats. Z. Gastroenterol. 32:280-281, 1994
8. Mózsik, Gy., O.M.E. Abdel-Salam, B. Bódis, M. Fiegler, O. Karádi, L. Nagy, Á. Vincze: Atropine-induced changes in the equilibrium between gastric mucosal membrane-bound ATP-dependent energy system in pylorus-ligated plus atropine-treated rats. Z. Gastroenterol. 32:298, 1994
9. Mózsik, Gy., Á. Vincze, Á. Király, O. Karádi, L. Nagy, G. Sütő: Gastric mucosal biochemistry of indomethacin (IND)-induced gastric ulcer in rats with intact vagal nerve. Gut 35:(Suppl.4) A208, 1994

10. Mózsik, Gy., O.M.E. Abdel-Salam, B. Bódis, O. Karádi, M. Figler, L. Nagy, Á. Vincze: Atropin-induced changes in the equilibrium of the gastric mucosal membrane-bound ATP-dependent energy system. *Canadian J. Physiol. Pharmacol.* 72(Supp. 1.):22, 1994
11. Bódis, B., O. Karádi, L. Nagy, Gy. Mózsik: Effect of ethanol, indomethacin and their combination on mixed gastric mucosal and Sp2 cells in vitro. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 72(Suppl 1):605, 1994
12. Karádi, O., O.M.E. Abdel-Salam, B. Bódis, Gy. Mózsik: Comparison of "cytoprotective" and "antisecretory" doses of atropine on the development of indomethacin-caused mucosal- and vascular damage in different parts of gastrointestinal tract in rats. *Z. Gastroenterol.* 33:293-294, 1995
13. Karádi, O., B. Bódis, Gy. Mózsik: Acute surgical vagotomy aggravates, the "chemical vagotomy" decreases the extent of indomethacin-induced gastrointestinal injury in rats. *Dig. Dis. Sci.* 41:433, 1996
14. Karádi, O., B. Bódis, Gy. Mózsik: Atropine decreases the indomethacin-induced gastrointestinal mucosal lesions after chronic surgical vagotomy. *Z. Gastroenterologie* 35:382, 1997
15. Mózsik, Gy., B. Bódis, A. Debreceni, O. Karádi, Á. Király, Gy. Rumi, G. Sütő, I. Szabó, Á. Vincze: Similarities and differences of gastric mucosal protection produced by PGI₂ and β -carotene in rats treated with ethanol, HCl and indomethacin. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 12(Suppl.):A146, 1997

KÖZLEMÉNYEK

1. Mózsik, Gy., O. Karádi, Á. Király, Z. Matus, G. Sütő, Gy. Tóth, Á. Vincze: Vagal nerve and the gastric mucosal defense. *J. Physiol. (Paris)* 87:329-334, 1993
2. Vincze, Á., M. Garamszegi, O. Karádi, Á. Király, L. Nagy, G. Sütő, Gy. Tóth, Gy. Mózsik: Cellular energy status of the gastric mucosa and gastric mucosal damage prevention by vitamin A in indomethacin-treated rats. *Exp. Clin. Gastroenterol.* 3:199-204, 1993
3. Mózsik, Gy., M. Garamszegi, O. Karádi, Á. Király, L. Nagy, G. Sütő, Á. Vincze: Correlation between the gastric mucosal biochemistry, vascular permeability and mucosal protection produced by cytoprotective and antisecretory doses of atropine and cimetidine in rats treated with indomethacin. *Exp. Clin. Gastroenterol.* 3:205-217, 1993

4. Karádi, O., Gy. Mózsik, Á. Király, G. Sütő, Á. Vincze: Surgical vagotomy enhances the indomethacin-induced gastrointestinal mucosal damage in rats. *Inflammopharmacology* 2:389-399, 1994

5. Abdel-Salam, O.M.E., B. Bódis, O. Karádi, J. Szolcsányi, Gy. Mózsik: Nature of gastric H^+ backdiffusion approached by cimetidine, vagotomy, resiniferatoxin (RTX) and sucralfate. *Ces. a Slov. Gastroent.* 49:175-182, 1995

6. Karádi, O., O.M.E. Abdel-Salam, B. Bódis, Gy. Mózsik: Preventive effect of atropine on indomethacin-induced gastrointestinal mucosal and vascular damage in rats. *Pharmacology* 52:46-55, 1996

7. Mózsik, Gy., O.M.E. Abdel-Salam, B. Bódis, O. Karádi, L. Nagy, J. Szolcsányi: Role of vagal nerve in defense mechanisms against NSAID-induced gastrointestinal mucosal damage. *Inflammopharmacology* 4:151-172, 1996

KÖNYVFEJEZETEK

1. Mózsik, Gy., B. Bódis, M. Garamszegi, O. Karádi, Á. Király, L. Nagy, G. Sütő, Gy. Tóth, Á. Vincze: Role of vagal nerve in the development of gastric mucosal injury and its prevention by atropine, cimetidine, β -carotene and prostacyclin in rats. In: *Neuroendocrinology of Gastrointestinal Ulceration*. S.Szabó and Y.Taché (Eds.) G.Glavin (coEd.) Plenum Press, New York pp:175-190, 1995

2. Karádi, O., B. Bódis, Gy. Mózsik: Effects of acute and chronic surgical vagotomy on the indomethacin-induced gastrointestinal mucosal damage in rats. In: *Twenty five years of peptic ulcer research in Hungary*. Gy. Mózsik, L. Nagy, Á. Király (Eds.), Akadémiai kiadó, Budapest, pp: 309-313, 1997

3. Karádi, O., B. Bódis, Gy. Mózsik: The vascular event as a target in changes of indomethacin-induced gastrointestinal mucosal damage after acute surgical and "chemical" vagotomy in rats. In: *Cell injury and cytoprotection in the gastrointestinal tract*. Gy. Mózsik, L. Nagy, A. Pár, K.D. Rainsford (Eds.) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Netherlands, pp: 215-222, 1997

4. Bódis, B., O. Karádi, L. Nagy, Gy. Mózsik: Aggressive and protective agents in organo- and cytoprotection in the stomach. In: *Twenty five years of peptic ulcer research in Hungary*. Gy. Mózsik, L. Nagy, Á. Király (Eds.), Akadémiai kiadó, Budapest, pp: 255-263, 1997

5. Gasztonyi, B., B. Bódis, O. Karádi, Á. Király, G. Sütő, Á. Vincze, Gy. Mózsik: What are the common characteristics and biochemical factors in the development of an acid-dependent and a nonacid-dependent agents causing gastric mucosal damage? In: Twenty five years of peptic ulcer research in Hungary. Gy. Mózsik, L. Nagy, Á. Király (Eds.), Akadémiai kiadó, Budapest, pp: 171-177, 1997

6. Mózsik, Gy., O.M.E. Abdel-Salam, B. Bódis, O. Karádi, Á. Király, G. Sütő, Gy. Rumi, I. Szabó, Á. Vincze: Gastric mucosal preventive effects of prostacyclin and β -carotene, and their biochemical effects in rats treated with ethanol and HCl at different doses and time intervals after administration of necrotizing agents. In: Cell injury and cytoprotection in the gastrointestinal tract. Gy. Mózsik, L. Nagy, A. Pár, K.D. Rainsford (Eds.) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Netherlands, pp: 33-50, 1997

7. Mózsik, Gy., B. Bódis, I. Juricskay, O. Karádi, C. Kövesdy, L. Nagy: A new uniform biochemical explanation for the development and location of "genuine" gastric, duodenal and jejunal ulcers in patients. In: Biochemical pharmacology as an approach to gastrointestinal disorders. T.S. Gaginella, Gy. Mózsik, K.D. Rainsford (Eds.) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Netherlands, pp: 313-334, 1997

SZERKESZTETT KÖNYVEK

1. Twenty Five Years of Peptic Ulcer Research in Hungary 1971-1995. Gy. Mózsik, L. Nagy, Á. Király (Eds.), O.M.E. Abdel-Salam, B. Bódis, A. Debrenceni, O. Karádi, Cs. Kövesdy, G. Sütő, Gy. Rumi, I. Szabó (Co-Eds), Akadémiai Kiadó, Budapest 1997